Ueber die

Wirkungen des Harmalins und Harmins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

unter dem Präsidium des

Herrn Prof. Dr. Tappeiner

vorgelegt von

Arnulf Neuner,

approbierter Arzt und kgl. bayer. Assistenz-Arzt II. Cl. d. R.

München, 1894.

Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Ueber die

Wirkungen des Harmalins und Harmins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

unter dem Präsidium des

Herrn Prof. Dr. Tappeiner

vorgelegt von

Arnulf Neuner,

approbierter Arzt und kgl. bayer. Assistenz-Arzt II. Cl. d. R.

München, 1894.

Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546007_0169

Seinem lieben Schwager

Herrn Karl Ritter von Poschinger

kgl. Amtsgerichts-Sekretär in Rosenheim

gewidmet

vom Verfasser.

Im Orient wird der Samen der südrussischen Steppenpflanze »Peganum Harmala«, auf tartarisch »Zyserlik« genannt, vielfach als Gewürz, Arzneimittel und zur Gewinnung eines roten Farbstoffes, des Harmalarots, benutzt.

Die erwähnte Pflanze wird, wie Fr. Göbel[1]) in Dorpat berichtet, in den transwolgaischen Steppen, am nördlichen Ufer des kaspischen Meeres, in der Gegend von Astrachan, in den Steppen des Dons und der Krim häufig verbreitet gefunden. Sie wächst als ein sehr lästiges Unkraut, schlägt ihre Wurzeln 2—3 Fuss tief in den Boden und verdrängt durch ihren üppigen Wuchs nutzbare Futterkräuter, während sie selbst von keinem Tier gefressen wird. Ausser an den schon von Göbel angegebenen Standorten wächst sie auch in der Dsongarei und in Tibet, sowie in Nordafrika. Ferner gedeiht sie in Spanien, im südlichen Italien, in Ungarn, Serbien, Mazedonien, Thrazien, Attika, Kreta und im südlichen Frankreich. Der Samen kann jährlich zu Hunderten von Zentnern eingesammelt werden, ohne dass man einen besonderen Anbau der Pflanze nötig hätte.

Die Gattung Peganum wurde von den meisten Autoren (Jussieu, de Candolle, Endlicher, Bensham und Hooker) den Rutaceen zugezählt, muss aber nach Engler[2]) in Uebereinstimmung mit der älteren Auffassung von Lindley und der jüngeren von Baillon[3]) entschieden den Zygophyllaceen zu-

[1]) Annalen für Chemie und Pharmazie Band 38, Seite 363.

[2]) Studien über die Verwandtschaftsverhältnisse der Rutaceae, Simarubaceae und Burseraceae, Halle 1874.

[3]) Baillon: Adansonia X. 1871—1873.

gerechnet werden. Hiefür sprechen nicht nur die von den Rutaceen abweichenden Blütenverhältnisse, sondern auch der Mangel der Sekretlücken bei Peganum, welche ein ausgezeichnetes Kennzeichen der Rutaceen zur Abgrenzung dieser Familie vor nächst verwandten Familien bilden.

Ueber die pharmakologischen Eigenschaften des Peganum schreibt Baillon [1]): »Le Peganum Harmala est sudorifique, emmenagogue, anthelminthique. Son odeur est forte désagréable, et sa saveur résineuse, amère, tenace. En Perse on l'emploie en fomentations contre les oedèmes des pieds. Les graines sont stimulantes, enivrantes; elles servent de condiment et fournissent aussi une couleur rouge«.

Der erste, der sich mit den Bestandteilen des Harmalasamens eingehender beschäftigte, war der schon oben erwähnte Fr. Göbel. Er entdeckte in demselben im Jahre 1837 einen Körper, den er „Harmalin" nannte und folgendermassen beschreibt [2]):

»Das Harmalin erscheint in isolirtem Zustande in durchscheinenden, ins bräunlich-gelbliche spielenden Krystallen. Die Krystalle sind rhombische Säulen mit ein- oder zweigliedrigen Oktaeder-Flächen; es besitzt einen schwach bitteren, hinterher etwas zusammenziehenden Geschmack, färbt den Speichel zitronengelb, ist in Wasser und Aether schwer, in Alkohol jedoch leichter löslich und scheidet sich aus einer siedenden, gesättigten Lösung in wasserfreiem Alkohol nach dem Erkalten krystallinisch ab. Das Harmalin verhält sich basisch, stumpft Säuren ab und bildet damit gelbgefärbte, grösstenteils leicht lösliche, zum Teil krystallisierbare Salze, aus welchen es sich durch Aetzalkalien wieder unverändert abscheiden lässt.«

Ueber die Methode der Darstellung des Harmalins schreibt Göbel folgendes [3]):

»Das Harmalin gewinnt man aus dem gepulverten Har-

---

[1]) Baillon: Histoire des plantes, IV, 1873, pag. 443.

[2]) Annalen für Chemie und Pharmazie, Band 38, Seite 363.

[3]) « « « « « « «

malasamen durch Präzipitation eines mit durch Essigsäure geschärftem Wasser in der Siedhitze bereiteten Auszuges mittels Aetzkali-Lösung, nachheriges Auswaschen des Präzipitates mit Wasser, Auskochen mit Weingeist.

Sättigt man die aus der alkoholischen Lösung erhaltenen Krystalle mit Essigsäure, digeriert hierauf mit Tierkohle, präzipitiert nochmals mit Aetzkali oder hier auch mit Ammoniak und behandelt das getrocknete Präzipitat mit Alkohol, so bekommt man dasselbe vollkommen rein«.

Die erste chemische Analyse des Harmalins wurde auf Veranlassung Liebigs von Varrentrapp und Will [1]) angestellt, welche für dasselbe folgende Formel berechneten: $C_{24}H_{13}N_2O$.

Neben den genannten Forschern war es vor allem J. Fritzsche in Petersburg, welcher die Bestandteile des Harmalasamens in das Bereich seiner Untersuchungen hereinzog [2]). Er entdeckte, dass der Samen neben Harmalin noch ein zweites Alkaloid, welches er Harmin nannte, enthalte. Beide Alkaloide kommen in den Tegumenten des Samens vor, während der Kern höchstens Spuren davon enthält. Ihre Menge beträgt im Samen 4 Prozent, von welchen das Harmalin etwa zwei Drittel ausmacht.

Die chemischen Eigenschaften des Harmins sind nach Fritzsche folgende: »Es krystallisiert in farblosen, sehr spröden, glänzenden, stark lichtbrechenden, langen, sehr dünnen, vierseitigen Prismen. Es schmeckt im festen Zustand nicht, in Lösung bitter. In Wasser löst es sich wenig, schwer auch in kaltem Weingeist, leichter in kochendem. Aether löst nur wenig davon, ebenso Steinöl; etwas reichlicher lösen es Terpentinöl, Citronenöl, Olivenöl in der Siedhitze«.

Die Formeln, die Fritzsche auf Grund seiner Analysen angibt, lauten für:

Harmalin $C_{13}H_{14}N_2O$,
Harmin $C_{13}H_{12}N_2O$.

---

[1]) Annalen für Chemie und Pharmazie, Band 39, Seite 289.

[2]) J. Fritzsche: Bulletin de St. Petersbourg und Journal für praktische Chemie XLI, Seite 34.

Die Salze des Harmins sind farblos wie dieses selbst; in verdünnter Lösung fluoreszieren sie indigoblau.

Für die Gewinnung der beiden Alkaloide gibt Fritzsche folgende Vorschrift:

Man erschöpft die gepulverten Samen mit kaltem, essigsäure-, salzsäure- oder schwefelsäurehaltigem Wasser im Verdrängungsapparate, stumpft die freie Säure des Auszuges durch Soda ab und versetzt ihn mit einer reichlichen Menge konzentrierter Kochsalzlösung, wodurch Harmalin und Harmin als salzsaure Salze gefällt werden. Der Niederschlag wird mit Kochsalzlösung ausgewaschen, in kaltem Wasser gelöst, das Filtrat mit Tierkohle entfärbt und dann bei 50—60 Grad so lange tropfenweise und unter starkem Umrühren mit Ammoniak versetzt, bis sich ein Niederschlag zu bilden beginnt. Dieser vermehrt sich ohne weiteren Ammoniakzusatz bei fortdauerndem Umrühren rasch und besteht gewöhnlich nur aus Harmin. Man filtriert dieses ab, fällt nun mit Ammoniak vollständig aus, verteilt den erhaltenen Niederschlag in Wasser, fügt Essigsäure bis zur Lösung hinzu, filtriert und fällt durch Zusatz einer reichlichen Menge von Kochsalz, Natronsalpeter oder Salzsäure. Das ausgefallene Harmalinsalz wird mit einer verdünnten Lösung des Fällungsmittels gewaschen, dann in einer wässerigen Lösung nochmals mit Tierkohle entfärbt und diese mit überschüssiger Kalilauge versetzt, worauf sich Harmalin ausscheidet, das man erst mit Wasser, dann mit Weingeist wäscht und endlich aus kochend gesättigter weingeistiger Lösung bei völligem Luftabschluss krystallisieren lässt. Besteht der in der Lösung des salzsauren Harmins und Harmalins durch Ammoniak zuerst entstandene Niederschlag nicht ausschliesslich aus mikroskopischen Nadeln von Harmin, enthält er vielmehr Blättchen von Harmalin beigemengt, so löst man ihn zur Reinigung nochmal in verdünnter Säure auf und nimmt eine abermalige partielle Fällung mittels Ammoniak vor. Schliesslich krystallisiert man nach vorgängiger Entfärbung mittels Tierkohle aus Weingeist.

Wird salpetersaures Harmalin in weingeistiger Lösung

mit Salzsäure gekocht, so krystallisirt beim Erkalten Harmin heraus:

$$C_{13}H_{14}N_2O + O = C_{13}H_{12}N_2O + H_2O.$$

In der jüngsten Zeit haben Otto Fischer und Ernst Täuber[1]) die Untersuchungen über Harmalin und Harmin wieder aufgenommen, und die Umwandlungsprodukte derselben eingehend studiert. Sie wiederholten die Elementaranalysen der beiden Verbindungen; die von ihnen für Harmin gefundenen Zahlen stimmen ziemlich gut zu der von Fritzsche zuletzt dafür aufgestellten Formel $C_{13}H_{12}N_2O$, während die für Harmalin gefundenen Werte ein wenig von den für $C_{13}H_{14}N_2O$ berechneten abwichen. Ob diese Abweichung von einer hartnäckig anhaftenden Verunreinigung herrührt oder ob dem Harmalin eine andere Formel zukommt, vermochten die bisherigen Untersuchungen nicht zu unterscheiden.

Bisher waren es lediglich die Chemiker, die ihre Aufmerksamkeit dem Harmalasamen zuwandten, während über die pharmakologischen Wirkungen desselben erst ganz spärliche Angaben vorhanden sind.

Um auch auf diesem Gebiete näheres zu erfahren, gestattete mir Herr Professor Dr. Tappeiner in seinem Institute eine Reihe von Tierversuchen anzustellen, über deren Ergebnis die folgenden Seiten berichten werden.

Die reinen Alkaloide konnten ihrer schlechten Löslichkeit wegen zu den Versuchen nicht benützt werden und mussten dafür die leichter löslichen chlorwasserstoffsauren Salze verwendet werden, über deren Eigenschaften noch folgendes nachzutragen ist:

Das salzsaure Harmalin $C_{13}H_{14}N_2O\,HCl + 2H_2O$ bildet lange, feine, gelbe, in Wasser und Weingeist leicht lösliche Nadeln.

Das salzsaure Harmin $C_{13}H_{12}N_2O\,HCl + 2H_2O$ bildet feine gelbliche Nadeln, oder, wenn aus Weingeist krystallisiert, farblose wasserfreie Krystalle.

Die Salze wurden von Herrn Dr. J. Brandl im kgl. phar-

[1]) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 18. Jahrg., Seite 400.

makologischen Institute zu München nach der Vorschrift von Fritzsche dargestellt.

Wirkungen des Harmalins.

I. Versuche an Fröschen.

Muskeln und Nervensystem.

Die Fähigkeit willkürlicher Bewegung erleidet stets eine bedeutende Einbusse, und es zeigt sich bald nach der Aufnahme des Giftes eine gewisse Mattigkeit.

Letale Dosen erzeugen innerhalb 20—30 Minuten nach der Vergiftung in den einen Muskelgruppen Parese, in den anderen Paralyse. Dies gibt sich aus der Art und Weise kund, wie sich die Tiere aus der Rückenlage zu erheben suchen: Während mit den hinteren Extremitäten noch ungeschickte und unvollkommene Bewegungen ausgeführt werden, bleiben die vorderen vollständig regungslos. Dem Eintritt des Todes geht stets eine länger dauernde vollständige Unfähigkeit zu willkürlichen Bewegungen voraus.

Die Reflexerregbarkeit wird von dem Gift verhältnismässig langsam beeinflusst. Sie ist zu einer Zeit, in der die Herzthätigkeit schon dem Erlöschen nahe ist, noch nicht viel geringer als vor der Vergiftung. Erst $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde vor dem Eintritt des Todes zeigt sie eine deutlich wahrnehmbare Abnahme. Ihr vollständiges Erlöschen tritt erst einige Minuten nach dem Stillstand des Herzens ein. Eigentliche Krämpfe treten weder bei letalen noch bei nicht letalen Dosen auf; sie stellten sich auch bei dem Tier nicht ein, dessen Eigentemperatur dadurch erhöht wurde, dass es in ein Wasserbad von 25 Grad zu liegen kam. Dagegen zeigte sich in einzelnen Muskelgruppen eine gewisse Rigidität.

Die Muskeln selbst, sowie ihre zugehörigen motorischen Nerven behalten ihre Erregbarkeit für den elektrischen Strom auch noch nach dem Tode bei.

Die Lähmung der Extremitäten ist keine indirekte, durch Herzstillstand bedingte, sondern eine direkte, da sie schon

vollständig entwickelt ist, lange bevor das Herz zu schlagen aufgehört hat. Sie hat ihre Ursache weder in einer Schädigung der Muskelsubstanz selbst, noch in einer Schädigung der peripheren Nerven, muss also von einer Störung des Gehirns oder Rückenmarks ausgehen.

Diese Störung besteht wohl in einer absteigenden Lähmung der beiden letztgenannten Organe, wie aus der Reihenfolge der Erscheinungen hervorgeht: Erst allgemeine Mattigkeit, dann Parese der vorderen Extremitäten, dann der hinteren, zuletzt Abnahme der Reflexerregbarkeit.

Respiration.

Die Atmung zeigt bei kleineren Dosen (0.01) bald nach der Applikation des Giftes (20—30 Minuten) eine Abnahme der Frequenz auf $^2/_3$—$^1/_2$ des Normalen und wird zugleich unregelmässig und aussetzend. Grössere Dosen 0.02 und 0.03 bringen die Respiration innerhalb 5 Minuten zum Stillstand. Dieser Stillstand ist wohl auf eine Lähmung des Respirationszentrums zurückzuführen, da die peripheren Nerven und die Muskelsubstanz durch Harmalin, wie bereits erwähnt, ihre Erregbarkeit nicht verlieren.

1. Versuch am 14. November 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Frosch.

Beginn 2^h 45'. Respiration 88. Tier lebhaft.
2^h 50' Subkutane Injektion von 0.01 Substanz in 0.2 Wasser.
3^h — Respiration 68 in der Minute, unregelmässig.
3^h 15' » 45; grössere Atempausen, beginnende Mattigkeit; prompte Abwehrbewegungen auf Kneipen; Rückenlage wird nicht ertragen.
4^h 15' Respiration 30. Grosse Atempausen. Mattigkeit etwas gesteigert. Sonst keine Erscheinungen.
15. November Vormittags: Das Tier ist noch etwas matt, macht aus eigenem Antrieb keine Bewegung, springt aber, wenn es berührt wird. Atempausen ziemlich lang.
16. November: Das gleiche Verhalten.
17. » : » » »

2. Versuch am 21. November 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Frosch.

Beginn 10^h 45′. Respiration 56. Injektion von 0.01 Substanz in 0.2 Wasser.

10^h 20′ Respiration 45, unregelmässig, grössere Atempausen.

10^h 25′ Beginnende Mattigkeit; Rückenlage wird nicht ertragen.

10^h 45′ Respiration 34; grössere Atempausen.

10^h 50′ » 30; » »

11^h — » 46; » » Die Atemzüge sind ungleich tief, der Rücken steif; das Tier richtet sich aus der Rückenlage nur mühsam auf.

11^h 10′ Respiration 12.

11^h 20′ » 20; die Rückenlage wird beibehalten.

11^h 30′ » 26; » » » »

11^h 45′ » 12; » » » »

12^h — Stillstand der Atmung. Extremitäten schlaff; Reflexerregbarkeit erhalten.

2^h 30′ Jede willkürliche Bewegung unmöglich, Extremitäten schlaff, Reflexerregbarkeit noch vorhanden.

4^h 30′ Reflexerregbarkeit vollständig erloschen.

3. Versuch am 15. November 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Frosch.

Beginn 9^h —. Respiration 72.

9^h 15′ Injektion von 0.02 Substanz in 0.4 Wasser.

9^h 20′ Atmungsstillstand. Beginnende Mattigkeit, Abnahme der Beweglichkeit namentlich der vorderen Extremitäten.

9^h 30′ Das Tier richtet sich nur mühsam aus der Rückenlage auf.

9^h 45′ Die Rückenlage wird beibehalten. Die vorderen Extremitäten sind zu willkürlicher Bewegung nicht zu gebrauchen; sie sind rigide, in Mittelstellung zwischen Beugung und Streckung und bleiben auf Kneipen unbeweglich, zucken aber bei Anwendung des Induktionsstromes. Die hinteren Extremitäten sind schlaff und reagieren auf mechanischen Insult.

10^h — Das gleiche Verhalten. Corneareflex abgeschwächt.

10^h 45′ Das Tier liegt regungslos am Rücken; die hinteren Extremitäten zucken nur mehr bei heftigem Kneipen. Corneareflex kaum mehr zu erhalten.

11^h 15′ Fensterung des Herzens; dasselbe schlägt noch 17 mal in der Minute. Reflexerregbarkeit noch erhalten.
11^h 20′ Pulsfrequenz 7; Reflexerregbarkeit wie um 11^h 15′.
11^h 30′ Herzstillstand; elektrische Reizung des einen Beines erzeugt noch Zuckungen im gegenüberliegenden.

4. Versuch am 15. November 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Frosch.

Beginn 9^h —. Respiration 80 in der Minute.
9^h 20′ Injektion von 0.03 Substanz in 0.6 Wasser.
9^h 25′ Atmungsstillstand; beginnende Mattigkeit.
9^h 30′ Die Rückenlage wird einige Sekunden ertragen.
9^h 45′ Die Rückenlage wird ertragen, die vorderen Extremitäten sind rigide, in Beugestellung und bleiben auf Kneipen unbeweglich. Die hinteren Extremitäten sind schlaff und zucken auf Kneipen; der Rücken ist so stark als möglich gestreckt, nach rechts abgebogen und starr.
10^h — Corneareflex bedeutend herabgesetzt.
10^h 30′ Corneareflex erloschen. Die heftigsten mechanischen Insulte lösen keine Bewegung mehr aus.
10^h 35′ Fensterung des Herzens; dasselbe steht in Diastole still; Nadelstiche erzeugen keine Kontraktion mehr, dagegen zeigt sich bei Anwendung des Schlittenapparates die Reflexerregbarkeit noch einige Sekunden später erhalten. Direkte elektrische Reizung des Muskels bewirkt lokale Kontraktion bei einem Rollenabstand von 8 cm, Reizung des blosgelegten Nervus ischiadicus tetanische Streckung der Extremität bei einem Rollenabstand von 10.5 cm.

5. Versuch am 17. November 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

2 Frösche.

Beginn 9^h 45′. Beide Tiere werden in ein Wasserbad von 25 Grad gesetzt.

	1. Frosch.	2. Frosch.
	Injiziert mit 0.02 Substanz in 0.4 Wasser.	Dauernd normales Verhalten.
9^h 50′	Abnahme der Lebhaftigkeit, Stillstand der Atmung, das Tier sinkt	

unter und macht keine Schwimmbewegung.

10^h 5′ Die hinteren Extremitäten können noch gebraucht werden, die vorderen nimmer, bleiben auf Kneipen unbeweglich und sind rigide; der Rücken ist gestreckt und starr.

10^h 10′ Rückenlage wird beibehalten. Corneareflex erloschen; Reflexerregbarkeit noch erhalten.

10^h 15′ Reflexerregbarkeit erloschen, Entfernung aus dem Wasserbad.

11^h 25′ Arme und Rücken noch rigide, Reflexerregbarkeit nicht wieder zurückgekehrt.

Kreislauf.

Die Pulsfrequenz wird bei letaler Dosis (0.02) innerhalb weniger Minuten auf beinahe die Hälfte des Normalen herabgesetzt und sinkt nach einer weiteren Viertelstunde auf wenige Schläge (unter 10) in der Minute herab. Auf dieser Höhe hält sich dann der Puls noch einige Zeit, wird dann immer unregelmässiger und schwächer, bis nach weiteren $1^1/_2$ Stunden Herzmuskellähmung eintritt.

6. Versuch am 16. November 1893. (Fensterung des Herzens.) Substanz: salzsaures Harmalin.

Frosch.

Beginn 10^h 35′. Respiration 50 in der Minute.

10^h 40′ Vornahme der Fensterung. Pulsfrequenz 54 in der Minute. Reizung einer Zehe mit dem Schlittenapparat ruft Bewegung in dieser und in der gegenüber liegenden Extremität hervor, bei einem Rollenabstand von 14 cm.

10^h 45′ Injektion von 0,02 Substanz in 0.4 Wasser; gleich darauf Stillstand der Atmung; Pulsfrequenz 48.

10^h 50′	Pulsfrequenz	28.	Reflexerregbarkeit unverändert.
10^h 55′	»	26.	» » Das Tier macht spontan noch heftige Bewegungen.
11^h —	»	18.	Sonst gleiches Verhalten; keine Muskelstarre.
11^h 5′	»	10.	» » »
11^h 10′	»	10.	In der Systole erblasst der Herzmuskel nicht mehr so stark wie bisher.
11^h 15′	»	9.	Spontan werden keine Bewegungen mehr ausgeführt, dagegen ruft Kneipen Zuckungen in allen Extremitäten hervor.
11^h 20′	»	7.	Systole unvollkommen, das Tier reagiert nur mehr auf heftiges Kneipen. Corneareflex erhalten. Reflexerregbarkeit unverändert.
11^h 25′	»	6.	Corneareflex abgeschwächt.
11^h 30′	»	5.	
11^h 35′	»	5.	
11^h 40′	»	8.	
11^h 45′	»	3.	
11^h 50′	»	3.	
11^h 55′	»	6.	
12^h —	»	6.	
12^h 5′	»	6.	
12^h 10′	»	2.	
12^h 15′	»	6.	Reflexerregbarkeit immer noch unverändert.
12^h 20′	»	5.	Auf mechanische Reize erfolgt keinerlei Reaktion mehr. Corneareflexe erloschen. Reizung mit dem Schlittenapparat erzeugt Reflexzuckung bei Rollenabstand 9 cm.
12^h 35′	Herzstillstand in Diastole; Nadelstiche lösen keine weitere Systole mehr aus. Reflexerregbarkeit erhalten (Rollenabstand 8 cm.).		
12^h 40′	Reflexerregbarkeit erloschen. Direkte elektrische Reizung des Muskels und des Nervus ischiadicus von Zuckungen begleitet.		

II. Versuche an Säugetieren.

Muskeln und Nervensystem.

Bei allen Warmblütern, die zu den Versuchen herangezogen wurden, waren es die motorischen Apparate, welche am frühesten nach der Vergiftung und in der am meisten in die Augen springenden Weise beeinflusst wurden. Die Wirkung des Giftes äusserte sich hiebei in zweierlei Weise, in motorischen Reizerscheinungen und in motorischen Ausfallserscheinungen, i. e. in Krämpfen und in Lähmungen.

Die Krämpfe, welche das Harmalin auslöst, sind fast ausschliesslich klonischer Natur. Je nach der Menge, in der das Gift beigebracht wird und je nach der Zeit, die seit der Vergiftung verstrichen ist, wechselt ihre Intensität und schwankt zwischen den leichtesten athetoseartigen Zuckungen und den heftigsten epileptiformen Schüttelbewegungen.

Die Krämpfe treten sehr rasch nach der Applikation des Giftes ein (bei grösseren Dosen nach 5, bei kleineren nach 10 Minuten), erreichen bald ihren Höhepunkt, um dann nach mehr oder weniger langer Dauer wieder allmählich nachzulassen.

Im ersten Stadium stellen sich die Krämpfe spontan ein, dauern eine längere Zeit ununterbrochen an und lassen sich durch äussere Eingriffe wie Kneipen, Stechen u. dgl. nicht wesentlich beeinflussen.

In späteren Stadien, wenn sie den Höhepunkt bereits überschritten haben und die Menge des beigebrachten Giftes nicht so gross war, dass nun der Tod erfolgt, treten sie nur mehr in grösseren oder kleineren Zwischenräumen anfallsweise auf. Im jetzigen Stadium erfahren sie eine wesentliche Beeinflussung, wenn das Tier aktive Bewegungen macht, sei es spontan, sei es durch Kneipen u. dgl. dazu veranlasst: Fällt die willkürliche Bewegung in eine Krampfpause, so stellen sich sofort neue Krämpfe ein, fällt sie mit schon bestehenden Krämpfen zusammen, so erfahren diese eine unverkennbare Exazerbation. Indem sich hiebei willkürliche und unwillkürliche Muskelkontraktionen mit einander vermengen und, wie

wir später sehen werden, Lähmungserscheinungen hinzutreten, bekommen die Bewegungen des Tieres einen eigentümlichen Charakter, und wird der Gang spastisch, paretisch und ataktisch. Bei letalen Dosen hören die Krämpfe längere Zeit vor Eintritt des Todes auf.

Ausgesprochener, länger dauernder Tetanus tritt weder bei letalen noch bei nicht letalen Dosen, weder zu Beginn noch am Ende der Vergiftung ein. Nur beim Hund und bei Meerschweinchen stellt sich auf der Höhe der klonischen Krampfanfälle zuweilen eine wenige Momente dauernde tetanische Streckung der Extremitäten mit Spreizung der Zehen ein Daneben zeigen die letztgenannten Tiere zuweilen auch eine mässige Rigiditat der Beine und der Wirbelsäule.

Zuerst treten die Krämpfe im Nacken und in den Extremitäten auf und dauern auch in diesen Muskelgebieten am längsten an. Kleinere Dosen affizieren die übrige Muskulatur überhaupt nicht, während bei grösseren Dosen kein Muskel von Krämpfen verschont bleibt.

Am heftigsten waren die Krämpfe beim Hund, am mildesten beim Kaninchen.

Neben den Krämpfen zeigten sich bei allen Versuchstieren auch Lähmungserscheinungen. Wie bei den ersteren, so schwankt auch bei den letzteren je nach der Menge des aufgenommenen Giftes die Intensität und die Extensität, und zwar von den leichtesten Paresen einzelner Extremitäten bis zur vollständigen Bewegungslosigkeit des ganzen Tieres.

In erster Linie sind es die Extremitäten, besondes die Zehen, an denen schon bei kleinen Dosen Lähmungserscheinungen in Form leichter Paresen zu Tage treten. In diesem Stadium können die Tiere noch ziemlich flink hin und her kriechen, gleiten aber zuweilen mit den Zehen am Boden aus.

Geht man mit der Dosis in die Höhe, so wird aus der Parese der Beine eine vollständige Paralyse nicht nur dieser, sondern auch aller anderen Muskelgebiete. So geht namentlich bei letalen Dosen dem Eintritt des Todes stets eine

länger dauernde gänzliche Unfähigkeit zu willkürlichen Bewegungen mit Erschlaffung der ganzen Muskulatur voraus.

Indessen ist es nicht einmal nötig bis zur letalen Dosis in die Höhe zu gehen, um dieses Bild vollständiger Paralyse zu Gesicht zu bekommen, es entwickelt sich vielmehr, wie sich beim Hunde zeigte, schon bei weniger intensiven Vergiftungen, von denen sich das Tier wieder erholen kann. Deutlich treten die Lähmungserscheinungen immer erst zu Tage, wenn die Krampfanfälle ihren Höhepunkt bereits überschritten haben.

Bemerkenswert ist ferner noch, dass kleinere Dosen (0.05 pro kg Tier), die schon erhebliche Krämpfe im Gefolge haben, nur unbedeutende Parese der Extremitäten erzeugen.

Mit steigender Dosis nehmen sowohl die Krämpfe wie die Lähmungserscheinungen an Intensität, Extensität und Zeitdauer zu.

Haben die Dosen eine gewisse Höhe (0.1 pro kg Tier) erreicht, so nehmen die Krämpfe zwar an Heftigkeit noch zu, laufen aber in kürzerer Zeit ab und gehen rascher in das Stadium der Lähmung über.

Bei ganz grossen Dosen (mehr als 0.1 pro kg Tier), die innerhalb einer Stunde zum Tode führen, kommen die Krämpfe überhaupt nicht mehr in der Heftigkeit zum Ausbruch wie bei mittelgrossen Dosen und gehen noch rascher in allgemeine motorische Lähmung über.

Bei nicht letalen Dosen lassen im Stadium der Erholung die Krämpfe gewöhnlich eher nach als die Lähmungserscheinungen, die in den Extremitäten am längsten anhalten, wie sie sich in diesen auch am frühesten einstellen.

Neben den bisher ins Auge gefassten Symptomen der Harmalinvergiftung ist noch als weitere regelmässig auftretende Erscheinung grosse Mattigkeit und hochgradige Erschöpfung anzuführen.

Das Bewusstsein scheint nicht aufgehoben zu werden, auch nicht während der Krämpfe.

Was den Ursprungsort der Krämpfe und Lähmungserscheinungen betrifft, so wurde bereits beim Frosch gezeigt,

dass die Lähmungen nicht von den peripheren Nerven oder der Muskelsubstanz, sondern von den nervösen Centralorganen ausgehen.

Die Krämpfe sind, wie schon erwähnt, nicht reflektorischer Natur. Von den Störungen der Respiration gehen sie ebenfalls nicht aus; sie sind nämlich am heftigsten zu einer Zeit in der die Respiration frequenter und tiefer ist als normal.

Auch von der Lähmung der vasomotorischen Apparate sind sie unabhängig, da sie mit dem Sinken des Blutdrucks nachlassen (cfr. die kymographischen Versuche). Demnach sind sie bedingt durch eine direkte Einwirkung des Harmalins auf die nervösen Zentralorgane. Genauere Untersuchungen, ob sie vom Gehirn oder Rückenmark ausgehen, wurden nicht angestellt. Indessen macht der epileptiforme Charakter der Krämpfe das Gehirn als ihren Ursprungsort höchst wahrscheinlich.

7. Versuch am 1. Mai 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Meerschweinchen 407 g.

Beginn 2^h 30′. Respiration 70 in der Minute.

3^h — Subkutane Injektion von 0.02 Substanz in 0.6 Wasser. Respiration 90.

3^h 5′ Zitternde Bewegungen des Kopfes und des Kiefers; Spreizen der Zehen; beginnende Parese der hinteren Extremitäten.

3^h 10′ Es treten spontan ziemlich heftige Krämpfe in der Nackenmuskulatur auf, auch die vorderen Extremitäten werden paretisch.

3^h 30′ Die Krämpfe werden geringer.

3^h 45′ So lange sich das Tier ruhig verhält, treten keine Krämpfe mehr auf, es stellen sich solche aber ein, sobald sich das Tier zu bewegen trachtet oder mechanisch gereizt wird. Die Parese der Extremitäten bessert sich, dagegen wird das Tier ziemlich matt (sucht sich anzulehnen). Respiration 78. Entleerung trockenen Kotes.

4^h — Krämpfe treten nur mehr auf, wenn dem Tier heftiger Schmerz zugefügt wird. Der Gebrauch der Extremitäten ist wieder ziemlich normal. Respiration 82.

4^h 15′ Krämpfe lassen sich auch durch Kneipen nicht mehr hervorbringen.

4^h 30′ Respiration 72. Motilität nur mehr in der linken hinteren Extremität beeinträchtigt.
5^h — » 70. Normales Verhalten.

8. Versuch am 2. Mai 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Meerschweinchen 320 g.

Beginn 9^h 35′. Respiration 64. Injektion von 0.03 Substanz in 0.9 Wasser.

9^h 45′ Auftreten von Krämpfen in der Rumpf- und Nackenmuskulatur. Die Krämpfe beginnen als klonische, werden dann für einige Momente mehr tetanisch und kehren alsdann zur klonischen Form zurück, sie werden heftiger, sobald das Tier beunruhigt wird. Das Tier bewegt sich nur unbeholfen fort und schleift dabei die hinteren Extremitäten, die eine ziemliche Rigidität zeigen, nach.
10^h 45′ Die klonischen Krämpfe treten nur mehr in grösseren Zwischenräumen auf und lassen sich durch Beunruhigung des Tieres steigern. Respiration 76.
11^h 15′ Die Parese der Extremitäten, namentlich der hinteren, nimmt zu. Respiration 78.
11^h 30′ Die Extremitäten können nur mehr ganz mangelhaft gebraucht werden und sind rigide.
11^h 45′ Respiration 68. Entleerung normalen Harns.
12^h 20′ » 72. Keine weiteren Erscheinungen.
2^h 45′ » 50. Die Wirbelsäule ist gestreckt, passiv schwer beweglich; das Tier ist ziemlich matt.
3^h 15′ » 48, oberflächlich und mühsam.
3^h 30′ » 54, sehr mühsam; das Tier fällt auf die Seite, kann sich kaum mehr aufrichten. Wirbelsäule und Extremitäten sind gestreckt und machen fortwährend zitternde Bewegungen.
3^h 45′ » 64, arythmisch.
4^h — » —, mühsam, flach, aussetzend. Das Tier kann keine willkürliche Bewegung mehr ausführen; wird es auf den Rücken gelegt, so bleibt es bei gestreckter Wirbelsäule und gestreckten zitternden Extremitäten liegen.
4^h 15′ » 58. Keine weitere Erscheinung.

4^h 30′ Das Tier macht wieder Versuche sich aufzurichten; dabei verfallen Rumpf und Nacken in ziemlich heftig zitternde Bewegungen, während die Extremitäten verhältnismässig ruhig bleiben.

5^h 15′ Respiration 66. Reichliche Harn- und Kotentleerung.

6^h 15′ » 68. Willkürliche Bewegungen in geringem Masse wieder möglich. Rumpf, Hals und Extremitäten gestreckt und rigide.

3. Mai 3^h Nachmittags: Grosse Mattigkeit, Krämpfe vollständig verschwunden; die hinteren Extremitäten können willkürlich kaum bewegt werden, dagegen werden die vorderen wieder ziemlich gut gebraucht. Respiration 76.

Nach 2 Tagen verendet das Tier; wahrscheinlich aus Hunger. Die inneren Organe zeigen keine makroskopisch wahrnehmbare Veränderung.

9. Versuch am 21. November 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Meerschweinchen 450 g.

Beginn 9^h —. Respiration 134. Schmerzäusserung bei mässig starken Nadelstichen. Wird das Ohr mit dem Schlittenapparat gereizt, so zuckt es bei einem Rollenabstand von 10 cm

9^h 15′ Injektion von 0.02 Substanz in 0.4 Wasser.

9^h 20′ Rücken- und Nackenmuskulatur beginnen in klonische Krämpfe zu verfallen. Verhalten gegen Nadelstiche und gegen den Induktionsstrom unverändert.

9^h 30′ Heftige klonische Krämpfe in allen Muskelgebieten. Beginnende Parese der Extremitäten. Ziemlich tiefe Nadelstiche bleiben unbeantwortet.

9^h 35′ Nur mehr starke Nadelstiche sind von Schmerzensäusserungen begleitet. Verhalten gegen den Induktionsstrom unverändert.

9^h 45′ Die Parese in den Extremitäten hat sich gesteigert, namentlich in den hinteren. Uebriges Verhalten unverändert.

9^h 55′ Die klonischen Krämpfe verlieren an Heftigkeit, dagegen stellt sich zuweilen eine mehrere Sekunden dauernde tonische Streckung der hinteren Extremitäten ein.

10^h 5′ Das Tier reagiert wieder auf weniger heftige Nadelstiche. Verhalten gegen den Induktionsstrom unverändert.

10^h 15′ Krämpfe treten nur mehr auf, wenn sich das Tier zu bewegen sucht. Verhalten gegen Nadelstiche und gegen den Induktionsstrom wie vor der Vergiftung.

10h 20' Einträufelung weniger Tropfen 5%iger Harmalinlösung in den rechten Bindehautsack. Hornhautreflex vor der Einträufelung beiderseits etwas träg.
10h 30' Hornhautreflex rechts erloschen, links unverändert.
10h 50' Das Tier ist ziemlich matt.
11h — Der Hornhautreflex bleibt rechts noch aus.
11h 15' Der Hornhautreflex kommt rechts wieder ganz träg zu stande.
11h 25' Krämpfe kommen auch bei willkürlichen Bewegungen kaum mehr zu stande; die Parese bessert sich.
11h 45' Parese nur mehr in den hinteren Extremitäten ausgesprochen. Hornhautreflex rechts wieder nahezu normal. Das Tier ist wieder lebhafter.
11h 50' Hornhautreflex beiderseits wieder gleich.
2h 30' Das Tier ist wieder normal.

Anmerkung: Ausser bei diesem Meerschweinchen wurden noch an einer Reihe von Tieren Versuche über Anästhesierung der Hornhaut durch Einträufelung von Harmalinlösung in den Bindehautsack angestellt. Der Erfolg war indes unsicher und bei den verschiedenen Versuchstieren ungleich.

10. Versuch am 23. November 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Meerschweinchen 410 g.

Beginn 8h 45'. Respiration 132. Puls 240 in der Minute.
8h 58' Injektion von 0.04 Substanz in 0.8 Wasser.
9h — Auftreten klonischer Krämpfe in der Nacken- und Extremitäten-Muskulatur.
9h 5' Krämpfe sehr heftig; die Extremitäten werden allmählich paretisch und rigide.
9h 10' Puls 148.
9h 15' Die Krämpfe haben an Heftigkeit verloren, dagegen steigert sich die Parese zusehens, während das Tier immer matter wird.
9h 20' Puls 120, bedeutend schwächer wie vor der Vergiftung. Respiration arythmisch.
9h 30' » 92; Respiration ca. 70, unregelmässig; Krämpfe treten nur mehr bei willkürlichen Bewegungen auf.
9h 40' » 130; Respiration 76; das Tier ist ziemlich matt.
10h — » 120; » 70;
10h 15' » 112; » 88;
10h 25' » 112; » 60;
10h 35' » 112; » 65;
10h 45' » 104; » 68;

11h		Puls	104;	Respiration	66;	
11h	15′	»	132;	»	68;	
11h	30′	»	124;	»	60;	die Mattigkeit nimmt zu.
11h	45′	»	88;	»	72;	Krämpfe treten nicht mehr auf. Die Extremitäten können kaum mehr bewegt werden.
12h	—	»	108;	»	60;	
3h	—	»	128;	»	72;	Uebriges Verhalten wie um 12h.
4h	15′	»	116;	»	76.	

Das Verhalten gegen Nadelstiche und gegen den Induktionsstrom war während der ganzen Beobachtungsdauer das gleiche wie vor der Vergiftung.

Während der folgenden Nacht verendete das Tier. Bei der Sektion fand sich keine pathologische Veränderung der inneren Organe.

11. Versuch am 14. November 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Kaninchen 1950 g.

Beginn 9h 30′. Respiration 100 in der Minute.

9h	45′	Injektion von 0.15 Substanz in 3.0 Wasser.
10h	—	Auftreten zitternder Bewegungen in der Nackenmuskulatur; versucht das Tier sich von der Stelle zu bewegen, gleitet es mit den Extremitäten aus; Respiration ca 104.
10h	15′	Es bestehen fortwährende klonische Krämpfe in den Rücken- und Extremitätenmuskeln von mässiger Intensität; die Krämpfe erfahren eine Steigerung, sobald das Tier willkürliche Bewegungen macht; die Extremitäten sind ziemlich paretisch, das Tier reagiert nur mehr auf heftiges Kneipen. Respiration 110.
10h	30′	Zunahme der Parese.
11h	—	Parese sehr bedeutend, Krämpfe geringer, das Tier ist apathisch und reagiert kaum auf die heftigsten sensiblen Reize.
11h	30′	Krämpfe treten spontan nicht mehr auf, sondern nur mehr bei willkürlichen Bewegungen. Sensibilität wie um 11h; Corneareflex erhalten.
12h	—	Respiration 94. Uebriges Verhalten wie bisher.
2h	30′	» 88. Hochgradige Mattigkeit. Keine Krämpfe. Wird das Tier angestossen, bewegt es sich noch sehr ungeschickt. Analgesie wie Vormittags.

3^h — Respiration 64. Schmerzempfindlichkeit fehlt vollständig; dagegen reagiert das Tier auf Berühren der Wimpern wie ein gesundes. Parese gebessert.

4^h — » 66. Motilität wieder ziemlich normal. Die Schmerzempfindlichkeit stellt sich wieder her.

Am 15. November normales Verhalten.

12. Versuch am 24. November 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Kaninchen 1350 g.

Beginn 8^h 55'. Puls 220. Respiration 164 in der Minute. Der Induktionsstrom bewirkt die erste Reaktion bei einem Rollenabstand von 6 cm.

9^h 20' Injektion von 0.15 Substanz in 3.0 Wasser.

9^h 25' Respiration 124. Klonische Krämpfe im Nacken und in den Extremitäten; Puls nicht zu zählen.

9^h 30' » 140. Die Extremitäten werden paretisch; die Krämpfe sind im Nacken permanent, in den Extremitäten treten sie nur bei Willkürbewegungen auf.

9^h 45' » 144. Erste Reaktion auf den Induktionsstrom bei einem Rollenabstand von 4 cm.

9^h 50' Die Krämpfe haben nachgelassen, die Parese zugenommen. Das Tier zappelt nur mehr mit den Beinen, bleibt dabei am Bauch liegen und kommt nicht von der Stelle. Erste Reaktion auf den Induktionsstrom bei einem Rollenabstand von 3 cm. Respiration 120, unregelmässig.

9^h 55' Plötzlicher Stillstand der Respiration; das blosgelegte Herz macht noch unbedeutende undulierende Bewegungen und lässt sich durch mechanische Reize zu keiner Kontraktion mehr veranlassen.

10^h — Beginn der Totenstarre.

10^h 5' Vollständiger Stillstand des Herzens.

13. Versuch am 4. Dezember 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Hund 6270 g.

Beginn 10^h —. Respiration 20. Puls 104 in der Minute.

10^h 18' Injektion von 0.2 Substanz in 4.0 Wasser.

10^h 30' Leichte zitternde Bewegungen in den hinteren Extremi-

täten und in der Wirbelsäule. Deutlich erkennbare Aengstlichkeit. Puls 112.

10h 35' Das Tier fällt plötzlich auf die Seite, dabei brechen die heftigsten Krämpfe in allen Muskelgebieten aus. Die Extremitäten sind meist tetanisch gestreckt und einander bis zur Berührung genähert. Die Brust- und Lendenwirbelsäule ist ziemlich stark flektiert (mit der Convexität dorsalwärts), die Halswirbelsäule gestreckt, der Kopf erhoben, der Schweif eingezogen. Diese Art der Haltung ist die vorwiegende und wird nur vorübergehend durch äusserst intensive Schüttelbewegungen des ganzen Körpers unterbrochen. Gleichzeitig werden per rectum schleimige Massen mit rötlich gefärbten Stellen entleert (an diesen rötlichen Stellen liessen sich unter dem Mikroskop rote Blutkörperchen nachweisen). Dabei besteht Trismus mässigen Grades, während das Bewusstsein des Tieres allem Anschein nach vollständig erhalten ist.

10h 40' Die Krämpfe haben bedeutend an Intensität verloren, dagegen ist das Tier zu jeder aktiven Bewegung unfähig und bricht, wenn es aufgerichtet wird, sofort wieder zusammen. Der Puls lässt sich nicht zählen, ist aber zweifelsohne verlangsamt. Die Extremitäten sind rigide.

10h 50' Respiration 20. Puls ungefähr 40—50 in der Minute.

10h 55' Die Extremitäten sind vollständig gestreckt einander genähert, ziemlich rigide. Dabei besteht mässiges Zittern des Rumpfes. Krampfanfälle lassen sich reflektorisch nicht auslösen. Der Trismus ist ziemlich verschwunden, der Nacken starr, die Brust- und Lendenwirbelsäule schlaff.

11h 5' Puls 50—60.

11h 30' Am ganzen Körper besteht noch mässiges Zittern, der Nacken ist steif, Brust- und Lendenwirbelsäule schlaff, ebenso die Extremitäten. Wird das Tier aufgerichtet, so vermag es sich wieder einige Momente auf den Beinen zu halten.

11h 40' Puls 80.

11h 50' » 88.

12h — Wird das Tier aufgerichtet, so kann es einige Sekunden stehen bleiben und lässt sich dann wieder langsam umsinken. Ausserdem macht es spontan Versuche sich aufzurichten und hebt den Kopf. Die Krämpfe dauern noch an und steigern sich bei jeder willkürlichen Bewegung. Die Sensibilität ist bedeutend abgestumpft.

12h 15' Das Tier vermag sich längere Zeit auf den Beinen zu halten.

12^h 30′ Das Tier kann sich wieder mühsam fortbewegen und zeigt leichtes Zittern am ganzen Körper.

2^h 30′ Das gleiche Verhalten wie um 12^h 30′.

3^h — Das Tier macht einige keuchende Atemzüge, zeigt einen bis zum äussersten geängstigten Gesichtsausdruck, stürzt plötzlich auf die Seite und verfällt wieder in die heftigsten Krämpfe. Der Rücken ist gekrümmt, der Kopf erhoben, die Beine werden wie im raschen Lauf hin und her geschleudert, der Unterkiefer macht heftige schnappende Bewegungen. Nachdem diese Krämpfe ungefähr eine Minute gedauert haben, bleibt das Tier ermattet, regungslos und keuchend auf der Seite liegen.

3^h 15′ Das Tier vermag sich wieder aufzurichten und sich mühsam fortzubewegen; es atmet sehr frequent und arythmisch und sucht sich zu verkriechen. In sämtlichen Muskelgruppen bestehen ziemlich intensive klonische Krämpfe, die Speichelsekretion ist etwas erhöht.

4^h — Die Krämpfe sind etwas milder geworden, das Tier kann sich wieder fortbewegen, zeigt aber einen unbeholfenen taumelnden Gang.

4^h 15′ Temperatur per rectum 39.7.

4^h 45′ Die Krämpfe haben wesentlich nachgelassen, der Gang ist wieder sicherer, die Respiration weniger keuchend.

5^h 15′ Die Krämpfe sind nahezu verschwunden, die Bewegungen wieder ziemlich normal.

5. Dezember Vormittags 11^h. Sämtliche Vergiftungserscheinungen sind verschwunden; Respiration 36, Puls 120, Temperatur 39.1.

Atmung und Kreislauf.

So gut sich zur Beobachtung der bisher beschriebenen Wirkungen des Harmalins das frei herumlaufende per cutem vergiftete Tier eignete, so wenig liess sich an demselben genau feststellen, in welcher Weise Herzaktion, Blutdruck, Pulsqualitäten und Respiration durch unser Gift beeinflusst werden. Um auch hierüber Aufschluss zu erhalten, wurden zwei kymographische Versuche angestellt.

Bei diesen Versuchen wurde zur Messung des Blutdrucks in die Carotis eine Kanüle eingeführt und diese mittels eines Bleirohres mit einem Quecksilbermanometer verbunden. Der

geschlossene Manometerschenkel sowie das Verbindungsstück war zur Verhütung der Blutgerinnung mit einer Lösung von schwefelsaurer Magnesia gefüllt. Ein auf dem Quecksilber im offenen Manometerschenkel ruhender, mit einer Schreibfeder versehener Schwimmer zeichnete die Blutdruckschwankungen auf einer rotierenden Trommel auf. Die Atmung wurde durch eine Marey'sche Trommel registriert; nachdem das Tier tracheotomiert war, wurde eine Kanüle in die Luftröhre eingeführt, diese mit einem Rezipienten und der Rezipient mit der Trommel durch Schläuche verbunden.

Die Applikation der Giftlösung wurde durch Infusion aus einer graduierten Burette in die Vena ingularis externa bewerkstelligt. Hiedurch konnte das Gift ganz allmählig einverleibt werden.

Bei diesen Versuchen zeigte sich:

Intravenös wirkt das Gift ganz bedeutend stärker als subkutan und tötet schon bei ca. 20mal geringerer Dosis.

Ferner nimmt die Respiration während der Krämpfe erheblich zu, sowohl an Frequenz wie an Tiefe. Eine solche Zunahme ist auch während der Krampfpausen zu konstatieren, nur ist sie während derselben nicht so hochgradig wie auf der Höhe der Krampfanfälle.

Hat die Menge des eingeflössten Giftes eine bestimmte Höhe erreicht (0.006 g pro kg Tier), so bleibt die Respiration, die eben noch an Frequenz und Tiefe gesteigert war, mit einem Schlage stehen, während das Herz, wenn auch geschwächt, noch weiter arbeitet.

Ebenso verderblich wie für die Atmungsorgane ist das Gift auch für das Herz. Es schwächt das Herz sehr frühzeitig, wie sich schon bei Versuch 10 herausstellte und führt schliesslich zu einer Herzmuskellähmung. Der Beweis für diese Annahme liegt darin, dass der Herzstillstand in Diastole erfolgt, und der Herzmuskel durch mechanische Reize zu keiner weiteren Kontraktion mehr zu bringen ist.

Der Blutdruck geht während der Krämpfe bedeutend in die Höhe, besonders so lange die eingeflösste Giftmenge noch

gering ist, ohne dass die Krämpfe als solche einen Einfluss auf die Frequenz und die Grösse des Pulses ausüben.

In den Zeitabschnitten zwischen den einzelnen Krampfanfällen gestaltete sich bis zum Eintritt des Respirationsstillstandes die Wirkung auf Blutdruck und Puls bei beiden Versuchen verschieden.

Beim ersten Versuche, bei dem gleich zu Beginn eine grössere Dosis (0.006 g) injiziert wurde, sank bis zum Aufhören der Atmung der Blutdruck nach und nach von 87 auf 78 mm Hg, während die Pulsfrequenz allmählich von 198 auf 135 Schläge in der Minute zurückging.

Beim zweiten Versuch, bei dem das Gift nur sehr allmählich infundiert wurde und die Krämpfe in viel heftigerer Form auftraten und fast permanent andauerten, war der Blutdruck kurz vor Eintritt der Respirationslähmung noch um 6 mm Hg höher als vor der Vergiftung, während die Pulsfrequenz erst um 18 Schläge in der Minute zurückgegangen war.

Nach dem Stillstand der Atmung ging der Blutdruck in beiden Fällen sofort bedeutend zurück (auf 20, respektive 22 mm Hg) und sank von diesem Zeitpunkt an gleichmässig herab bis zum Eintritt des Todes, der im ersten Falle 15 Minuten, im zweiten Falle 26 Minuten nach dem letzten Atemzuge erfolgte.

Wie der Blutdruck wurde sofort nach dem Respirationsstillstand auch die Pulsfrequenz beidemale geringer (104 beziehungsweise 68 in der Minute), während die einzelnen Pulse bis kurz vor dem Eintritt des Todes bedeutend grösser wurden wie vor der Vergiftung.

Es fragt sich nun, was ist die Ursache der Blutdruckerniedrigung, was die Ursache der Pulsverlangsamung?

Die Erniedrigung des Blutdrucks ist jedenfalls nicht allein auf eine Schädigung des Herzens zurückzuführen, sonst hätte Kompression der Bauchaorta keine Steigerung desselben nach sich ziehen können.

Vielmehr trägt auch die Lähmung der vasomotorischen Apparate das ihrige zur Druckabnahme in den Gefässen bei.

Dass eine solche Lähmung in der That bestand, geht daraus unwiderleglich hervor, dass die wiederholt vorgenommenen Erstickungen gar keinen, oder doch nur ganz unwesentlichen Einfluss auf die Höhe des Blutdrucks hatten.

Die vasomotorische Lähmung erklärt auch das Grösserwerden der Pulse, da die erschlaffte Gefässwand der andrängenden Blutwelle geringeren Widerstand entgegen setzt und deshalb von derselben stärker gedehnt wird als die straffe.

Die Verlangsamung des Pulses ist wohl nicht auf eine Vagus-Reizung, sondern auf Herzschwäche zurückzuführen.

Denn bei dem zweiten Versuche trat eine nennenswerte Verlangsamung überhaupt erst nach dem Stillstand der Atmung sub finem vitae ein und hatte eine nun vorgenommene Vagus-Durchschneidung, wie vorauszusehen, nicht den geringsten Erfolg auf die Pulsfrequenz.

Beim ersten Versuche ist die vor der Atemlähmung eingetretene Abnahme der Pulsfrequenz wohl darauf zurückzuführen, dass schon die bei der ersten Infusion eingedrungene Giftmenge, wie bereits hervorgehoben, ziemlich gross war und deshalb die Schwächung der Herzaktion eher eintreten musste als bei dem 2. Versuche, bei dem anfangs nur eine ganz geringe Dosis verabreicht wurde.

1. Kymographischer Versuch am 30. November 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Kaninchen 1850 g.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in der Minute	Respiration		Bemerkung
			Frequenz	Intensität mm Ausschlag	
3^h 30'	97	198	39	9	
— 38'	87	192	47	10	
· 45'	86	198	39	9·5	
— 50'	78	150	36	9·5	Injektion von 0.006 Substanz in 0.3 Wasser.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in der Minute	Respiration		Bemerkung
			Frequenz	Intensität mm Ausschlag	
3^h 52′	110	140	72	18	Während eines 15 Sekunden dauernden Krampfanfalls.
— 54′	89	138	51	17	
— 59′	95	130	65	19	Während eines 8 Sek. dauernden Krampfes.
4^h —	104	132	60	21	» » 9 » » »
— 1′	78	135	42	12	4^h 2′ — 4^h 8′ sehr allmähliche Injektion von 0.008 Substanz in 0.4 Wasser. Plötzlicher Stillstand der Atmung, Sinken des Blutdrucks, künstliche Respiration.
— 9′	20	81	—	—	
— 12′	55	90	—	—	Während einer Aortenkompression.
— 13′	18	90	—	—	
— 14′	19	96	—	—	Während einer Erstickung in der Dauer von 45 Sekunden.
— 18′	53	78	—	—	Während einer Aortenkompression.
— 21′	9.5	112	—	—	
— 22′	4	102	—	—	
— 23′	—	—	—	—	Stillstand des Herzens.

2. Kymographischer Versuch am 5. Dezember 1893.

Substanz: salzsaures Harmalin.

Kaninchen 2360 g.

3^h 58′	89	200	52	13	
4^h —	88	186	48	14	
— 5′	74	180	—	—	4^h 2′ — 4^h 5′ Injektion von 0.003 Substanz in 0.3 Wasser. Atmung nicht registriert.
— 6′	106	195	—	—	» » » Während eines Krampfanfalles.
— 7′	97	176	—	—	Atmung nicht registriert.
— 8′	124	180	67	32	Während eines Krampfes.
— 9′	103	189	66	32	

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in der Minute	Respiration		Bemerkung
			Frequenz	Intensität mm Ausschlag	
4^h 10′	93	192	64	7	Intensität der Atemkurven abgeschwächt durch Anlegen einer Klemme an den Verbindungsschlauch.
— 12′	89	180	56	7	
— 18′	114	177	72	8	4^h 15′ — 4^h 18′ Injektion von 0.009 Substanz. Fortwährende Krämpfe.
— 25′	114	183	84	7	Fortwährende Krämpfe.
— 30′	119	171	69	13	4^h 28′ — 4^h 30′ Injektion von 0.002 Substanz. Fortwährende Krämpfe.
— 31′	137	170	70	22	Während eines heftigen Krampfanfalles.
— 32′	104	175	70	11	Während einer Verminderung der Krämpfe.
— 33′	131	180	64	12	Während eines heftigen Krampfanfalles.
— 35′	95	177	66	11	4^h 35′ Injektion von 0.001 Substanz. Entfernung der Schlauchklemme.
— 36′	49	171	48	4	
— 37′	22	93	—	—	4^h 37′ Stillstand der Atmung; Einleiten der künstlichen Respiration.
— 39′	29	100	—	—	Während einer Erstickung in der Dauer von 45 Sekunden.
— 40′	13	68	—	—	
— 41′	28	55	—	—	Während einer Aortenkompression.
— 42′	19	74	—	—	
— 45′	17	68	—	—	Beiderseitige Vagusdurchschneidung ohne jeden Erfolg.
— 49′	15	57	—	—	
— 54′	15	57	—	—	
— 58′	37	50	—	—	Während einer Aortenkompression.
— 59′	16	65	—	—	
5^h —	16	75	—	—	Während einer Erstickung in der Dauer von 45 Sekunden.
— 1′	9	72	—	—	
— 2′	—	—	—	—	Stillstand des Herzens.

Wirkungen des Harmins.

I. Warmblüter.

Vergleichen wir die Intoxikationserscheinungen des Harmalins mit denen des Harmins, so fällt uns zunächst auf, dass das Harmin entschieden weniger giftig ist, als das Harmalin, und dass es ungefähr in doppelt so grosser Dosis angewendet werden muss, um gleich heftige Wirkungen auszuüben.

Dagegen ist die Qualität der Wirkungen, wenn auch die Intensität derselben verschieden ist, bei beiden Giften vollständig übereinstimmend.

Muskeln und Nervensystem.

Die hervorstechendsten Vergiftungssymptome sind bei beiden Alkaloiden Krämpfe und Lähmungen der willkürlichen Muskeln. Sie treten bei beiden Giften in der nämlichen Weise auf und gleichen sich in ihrer Form bis in die kleinsten Details.

Beide Substanzen schaffen einen Zustand hochgradiger Mattigkeit und Abgeschlagenheit, ohne auf die Empfindlichkeit der Haut gegen den faradischen Strom einen nachweisbaren Einfluss geltend zu machen.

Atmung und Kreislauf.

Die Thätigkeit des Herzens erleidet eine erhebliche Abschwächung, die sich bei genügend grosser Dosis bis zur Herzmuskellähmung steigert.

Beide Stoffe lähmen in letalen Dosen appliziert die Atmung zu einer Zeit, in der die Herzthätigkeit dem Erlöschen zwar nahe ist, aber noch nicht vollständig erloschen ist.

Wie die bisher beschriebenen Wirkungen einander deckten, so werden wohl auch die übrigen, die sich nur durch kymographische Versuche nachweisen lassen, nicht von einander abweichen.

1. Versuch am 7. Dezember 1893.

Substanz: salzsaures Harmin.

Meerschweinchen 470 g.

Beginn 3^h 25′. Respiration 108. Puls 204 in der Minute.
3^h 30′ Injektion von 6.045 Substanz in 0.9 Wasser.
Sofort nach der Injektion treten ziemlich heftige klonische Krämpfe auf, die in ihrer Form vollständig mit denen bei Harmalin-Vergiftung übereinstimmen.
3^h 45′ Die Krämpfe haben an Intensität verloren. Puls 180.
— 50′ Beginnende Parese der hinteren Extremitäten.
4^h Puls 168, arythmisch. Es bestehen nur mehr leichte klonische Krämpfe in der Nackenmuskulatur; wird das Tier beunruhigt, so steigern sich dieselben und springen auch auf andere Muskelgebiete über. Die Parese hat etwas zugenommen.
4^h 10′ Puls 176.
— 15′ » 192. Respiration unregelmässig, ungefähr 80.
— 25′ » 200. » » » 90.
— 35′ Die klonischen Krämpfe und die Parese sind nur mehr gering.
— 45′ Puls 202, Respiration 80.
5^h — » 196, » 96. Krämpfe und Parese nahezu verschwunden.
5^h 15′ Vollständig normales Verhalten.

2. Versuch am 9. Dezember 1893.

Substanz: salzsaures Harmin.

Meerschweinchen 510 g.

Beginn 9^h 25′. Respiration 96. Puls 280.
9^h 35′ Injektion von 0.1 Substanz in 2.0 Wasser.
9^h 38′ Beginn klonischer Krämpfe, zuerst im Nacken. Die Krämpfe werden innerhalb weniger Sekunden äusserst heftig und breiten sich über die ganze Muskulatur aus.
9^h 45′ Das Tier hat die Fähigkeit zu jeder willkürlichen Bewegung bereits verloren, liegt auf der Seite, macht beissende Bewegungen. Die Extremitäten werden wie im Lauf hin und hergeschleudert und gehen zuweilen, wie auch die Wirbelsäule, für einige Sekunden in tetanische Streckung über. Wird dem Tier Schmerz zugefügt, so erfahren die Krämpfe kaum eine merkliche Steigerung. Herzschlag nicht zu fühlen.

10h 25′ Wird das Tier aufgerichtet, so fällt es nicht sofort wieder auf die Seite; zuweilen macht es auch spontan Versuche, sich zu erheben. Die Krämpfe sind nicht mehr so heftig.

10h 35′ Das Tier vermag bereits wieder unbeholfen hin und her zu kriechen. Spontan treten nur mehr geringe Krämpfe auf; etwas heftiger werden diese, wenn sich das Tier aktiv bewegt.

10h 40′ Puls 160, nur ganz schwach zu fühlen.

11h — » 192.

11h 30′ » 200. Es bestehen nur mehr leichte klonische Krämpfe im Nacken und in den Extremitäten, die noch ziemlich stark paretisch sind. Das Tier macht einen stark erschöpften Eindruck.

11h 45′ » 220.

12h — » 212. Sonst keine weitere Aenderung im Verhalten. Die Schmerzempfindlichkeit des Ohres gegen den Induktionsstrom war während des ganzen Versuches unverändert.

Während der folgenden Nacht trat der Tod ein. Bei der Oeffnung der Leiche fand sich keine pathologische Veränderung der inneren Organe.

3. Versuch am 9. Dezember 1893.

Substanz: salzsaures Harmin.

Kaninchen 1100 g.

Beginn 9h 25′. Respiration 108. Puls 276 in der Minute.

9h 40′ Injektion von 0.22 Substanz in 0.44 Wasser.

9h 42′ Heftige klonische Krämpfe in allen Muskelgruppen.

9h 45′ Das Tier fällt auf die Seite und kann keinerlei aktive Bewegung mehr ausführen. Die Krämpfe sind nur mehr gering und bestehen in laufenden Bewegungen der Beine, Nicken des Kopfes und Aufeinanderbeissen der Kiefer. Die Respiration ist mühsam, der Herzschlag nicht zu fühlen.

10h 30′ Die Krämpfe sind verschwunden, sämtliche Muskeln gelähmt und erschlafft. Die Respiration unregelmässig.

10h 40′ Stillstand der Atmung, Erlöschen des Hornhautreflexes. Nach Eröffnung der Brusthöhle zeigte sich, dass das Herz noch geringe Kontraktionen machte (68 in der Minute).

10h 45′ Stillstand des Herzens in Diastole; mechanische Reizung des Herzmuskels löst keine weitere Systole mehr aus.

II. Frösche.

Kreislauf und Atmung.

Beim Frosch erfährt das Herz durch Harmin keine so bedeutende Schädigung wie durch Harmalin, und tritt der dauernde Stillstand desselben erst lange Zeit nach dem vollständigen Erlöschen der Reflexerregbarkeit ein, während umgekehrt bei Harmalinvergiftung die Reflexerregbarkeit den Stillstand des Herzens um einige Sekunden überdauert.

Die Pulsfrequenz geht nach 5 Minuten auf weniger als die Hälfte zurück, zum Schluss führen beide Gifte zu Herzmuskellähmung.

Die Respiration kommt bei ganz grossen Dosen innerhalb 5 Minuten bis $^1/_2$ Stunde zum Stillstand.

4. Versuch am 11. Dezember 1893. Fensterung des Herzens. Substanz: salzsaures Harmin.

Frosch.

9^h 45′ Puls 52. Respiration 120. Injektion von 0.03 Substanz in 0.6 Wasser. Reizung mit dem Schlittenapparat ergibt die erste Reflexzuckung bei einem Rollenabstand von 11 cm.

9^h 50′ Puls 22. Respiration 56. Erste Reflexzuckung bei Rollenabstand 11 cm.

9^h 55′ » 22. » 58, unregelmässig. Erste Reflexzuckung bei Rollenabstand 11 cm.

10^h — » 14. » 27, grosse Pausen. Erste Reflexzuckung bei Rollenabstand 11 cm.

10^h 10′ » 12. Stillstand der Atmung. Erste Reflexzuckung bei Rollenabstand 11 cm.

10^h 20′ » 12. Erste Reflexzuckung bei Rollenabstand 11 cm.

10^h 30′ » 10. » » » » 11 »

10^h 40′ » 4, arythmisch. Erste Reflexzuckung bei Rollenabstand 9 cm.

10^h 45′ » 13, » Erste Reflexzuckung bei Rollenabstand 7 cm.

10^h 50′ Auf das Herz wird 1 Tropfen einer $^1/_2$%igen Atropinlösung gebracht.

10^h 55′ Puls 8. Erste Reflexzuckung bei Rollenabstand von 7 cm.

11^h — » 11. » » » » » 6 cm.

11^h 15′ » 14. » » » » » 4 cm.

11h 30′ Puls 15. Erste Reflexzuckung bei Rollenabstand von 4 cm.
11h 45′ » 16. Reflexerregbarkeit erloschen. Das Herz arbeitet noch über eine Stunde unregelmässig und geschwächt weiter und bleibt schliesslich in Diastole stehen.

Muskeln und Nervensystem.

Die übrigen Symptome beider Vergiftungen waren auch beim Frosch die gleichen.

Das Tier wird matt, die Extremitäten anfangs paretisch und rigide, schliesslich geht bei tödlichen Dosen die Fähigkeit zu willkürlichen Bewegungen vollständig verloren.

Ausgesprochene Krämpfe vermag keines der Gifte zu erzeugen.

Die Reflexerregbarkeit bleibt auch bei letalen Dosen lange unversehrt, um dann rasch zu sinken.

Muskeln und Nerven behalten ihre Erregbarkeit für den elektrischen Strom auch noch nach dem Tode bei.

5. Versuch am 7. Dezember 1893.

Substanz: salzsaures Harmin.

Frosch.

Beginn 9h 20′. Respiration 98.
9h 25′ Injektion von 0.001 Substanz in 0.2 Wasser. Bis Nachmittag keine Erscheinung.

6. Versuch am 7. Dezember 1893.

Substanz: salzsaures Harmin.

Frosch.

Beginn 10h 25′. Respiration 102. Erste Reflexzuckung bei einem Rollenabstand von 14 cm.
10h 30′ Injektion von 0.03 Substanz in 0.6 Wasser.
10h 32′ Respiration 20, arythmisch, Abnahme der Lebhaftigkeit.
10h 35′ Respirationsstillstand; ziemliche Mattigkeit.
10h 38′ Die vorderen Extremitäten sind paretisch, zeigen aber keine Rigidität. Langsames und mühsames Aufrichten aus der Rückenlage.

10^h 40′ Hochgradige Mattigkeit; die vorderen Extremitäten sind zu jeder Bewegung unfähig, die hinteren können noch angezogen werden. Wird das Tier auf den Rücken gelegt, macht es noch Versuche sich aufzurichten, bringt es aber nicht mehr fertig sich umzudrehen. Reflexzuckung bei Rollenabstand 10 cm.

10^h 45′ Das Tier bleibt regungslos auf dem Rücken liegen. Die hinteren Extremitäten reagieren noch träge auf Kneipen, die vorderen nicht mehr.

10^h 55′ Die vorderen Extremitäten sind etwas rigide geworden. Reflexzuckung bei Rollenabstand $8^1/_2$ cm.

11^h — Die vorderen Extremitäten sind gestreckt und starr, ebenso der nach links abgebogene Rücken. Die hinteren Extremitäten sind schlaff und reagieren auf keinen mechanischen Insult mehr. Reflexzuckung bei Rollenabstand $8^1/_2$ cm.

11^h 10′ Reflexzuckung bei Rollenabstand 6 cm. Cornealreflex erhalten.

11^h 20′ Reflexzuckung bei Rollenabstand 5 cm. Cornealreflex erhalten. Nach Fensterung des Herzens zeigte sich, dass dieses in Diastole stillstand. Auf mechanische Reize fing es an, sich wieder regelmässig zu kontrahieren.

11^h 30′ Pulsfrequenz 16, Reflexzuckung bei Rollenabstand 4 cm.

11^h 35′ » 10, » » » 4 »

11^h 40′ » 12, » » » 3 »

11^h 45′ » 8, » » » $^1/_2$ »

12^h — Jegliche Reflexerregbarkeit ist erloschen, während das Herz noch bis Nachmittag von Zeit zu Zeit einige Kontraktionen macht. Der definitive Stillstand des Herzens trat erst um 4^h 30′ ein. Direkte elektrische Reizung des Muskels und des Nervus ischiadicus haben prompte Zuckungen im Gefolge.

Ueber die Grösse der Dosen[1]), in denen das Harmalin und das Harmin ihre verschiedenen Wirkungen entfalten, gibt die folgende Tabelle einen Ueberblick:

1. Frosch.

Harmalin.	Harmin.
0.01 bald tödlich, bald nicht tödlich	0.01 wirkungslos.
0.02 tödlich nach 2^h 10′.	
0.03 » » 1^h —.	0.03 tödlich nach 7^h.

[1]) Bei subkutaner Applikation.

2. Meerschweinchen.

Harmalin.

0.04 pro kg Tier nicht tödlich; Dauer der Wirkung 2^h.
0.05 » » » » » » » » $2—3^h$.
0.1 » » » tödlich nach 12^h.

Harmin.

0.1 pro kg Tier nicht tödlich; Dauer der Wirkung 2^h.
0.2 » » » tödlich nach ca. 12^h.

3. Kaninchen.

Harmalin

0.077 pro kg Tier nicht tödlich; Dauer der Wirkung 7^h.
0.11 » » » tödlich nach 35'.
0.006 per venam sofort tödlich.

Harmin.

0.2 pro kg Tier tödlich nach 1^h.

4. Hund.

Harmalin.

0.032 pro kg Tier nicht tödlich; Dauer der Wirkung $7—8^h$.

Unsere Alkaloide vermögen also in der mannigfaltigsten Weise auf den tierischen Organismus einzuwirken. Doch sind die verschiedenen Wirkungen, welche bei den vorliegenden Versuchen zu Tage getreten sind, derart, dass eine Verwendung der Stoffe zu therapeutischen Zwecken vorerst noch vollständig ausgeschlossen ist.

Zum Schlusse möchte ich mich noch der angenehmen Pflicht entledigen, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Tappeiner für die Ueberlassung des so anregenden und dankbaren Themas, sowie für seine gütige Beihilfe bei der Ausarbeitung desselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Auch Herrn Dr. Josef Brandl und Herrn Privatdozent Dr. Solereder für ihre liebenswürdige Unterstützung meinen besten Dank!